

# β受体阻滞剂/地尔硫草治疗扩张型 心肌病患者病死率的 Meta 分析

魏晶晶<sup>1</sup> 袁璟<sup>1</sup> 汪朝晖<sup>1</sup> 廖玉华<sup>1</sup>

**【摘要】目的:**应用 Meta 分析系统评价 β受体阻滞剂/地尔硫草对扩张型心肌病(DCM)患者病死率的影响。**方法:**在 PubMed、Elsevier、万方、知网数据库检索截止到 2016-11-30 有关 β受体阻滞剂/地尔硫草治疗 DCM 患者病死率评价的临床研究(RCT 或高质量前瞻性队列研究),按照 Cochrane handbook 提供的方法对纳入的 RCT 文献进行质量评估,前瞻性队列研究采取 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)评分进行质量评估,并提取相关数据,应用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。**结果:**纳入 7 篇研究,共包含 1 024 例研究对象,其中 4 篇有关 β受体阻滞剂,3 篇有关地尔硫草。试验组共 521 例,对照组 503 例。平均随访时间 7.4~36.0 个月。汇总结果提示与对照组相比,β受体阻滞剂可降低全因死亡率[风险比(RR)=0.61,95%可信区间(CI):0.43~0.85];同样地尔硫草也可降低全因死亡率(RR=0.42,95%CI:0.24~0.74)。**结论:**Meta 分析结果提示 β受体阻滞剂和地尔硫草均可降低 DCM 患者的全因死亡率,获益可能与药物抑制抗心肌抗体引起心肌细胞损伤和室性心律失常有关。

**【关键词】** β受体阻滞剂;地尔硫草;抗心肌抗体;扩张型心肌病

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.02.007

**【中图分类号】** R542.2 **【文献标志码】** A

## Meta-analysis of efficacy of beta-blockers/diltiazem on mortality in patients with dilated cardiomyopathy

WEI Jingjing YUAN Jing WANG Zhaohui LIAO Yuhua

(Key Laboratory of Biological Targeted Therapy of the Ministry of Education, Institute of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: LIAO Yuhua, E-mail: liaoyh27@163.com

**Abstract Objective:** The purpose of this meta-analysis was to evaluate the efficacy of Beta-blockers/diltiazem

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管病研究所 教育部生物靶向治疗研究重点实验室(武汉,430022)  
通信作者:廖玉华, E-mail: liaoyh27@163.com

- [7] GRAIS I M, SOWERS J R. Thyroid and the heart [J]. Am J Med, 2014, 127: 691-698.
- [8] TATAR E, KIRCELLI F, ASCI G, et al. Associations of triiodothyronine levels with carotid atherosclerosis and arterial stiffness in hemodialysis patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 9: 2240-2246.
- [9] BOELEN A, KWAKKEL J, FLIERS E. Beyond low plasma T3; local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection[J]. Endocr Rev, 2011, 32: 670-693.
- [10] PEREG D, TIROSH A, ELIS A, et al. Mortality and coronary heart disease in euthyroid patients[J]. Am J Med, 2012, 125: 826. e7-12.
- [11] MITCHELL J E, HELLKAMP A S, MARK D B, et al. Thyroid function in heart failure and impact on mortality[J]. J Am Coll Cardiol Heart Fail, 2013, 1: 48-55.
- [12] OKAYAMA D, MINAMI Y, KATAOKA S, et al. Thyroid function on admission and outcome in patients hospitalized for acute decompensated heart failure[J]. J Cardiol, 2015, 66: 205-211.
- [13] BIONDI B. Mechanisms in endocrinology; heart failure and thyroid dysfunction[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 167: 609-618.
- [14] OREMUS M, DON-WAUCHOPE A, MCKELVIE R, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with chronic stable heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2014, 19: 471-505.
- [15] SINGLETARY G E, MORRIS N A, LYNNE O'SULLIVAN M, et al. Prospective evaluation of NT-proBNP assay to detect occult dilated cardiomyopathy and predict survival in Doberman Pinschers[J]. J Vet Intern Med, 2012, 26: 1330-1336.
- [16] BALION C, MCKELVIE R, DON-WAUCHOPE A C, et al. B-type natriuretic peptide guided therapy: a systematic review[J]. Heart Fail Rev, 2014, 19: 553-564.
- [17] PINGITORE A, CHEN Y, GERDES A M, et al. Acute myocardial infarction and thyroid function: New pathophysiological and therapeutic perspectives [J]. Ann Med, 2012, 44: 745-757.
- [18] AMBROSIUS W, KAZMIERSKI R, Gupta V, et al. Low free triiodothyronine levels are related to poor prognosis in acute ischemic stroke[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2011, 119: 139-143.

(收稿日期:2016-09-29;修回日期:2017-01-12)

on mortality in patients with dilated cardiomyopathy. **Method:** We searched in PubMed, Elsevier, WanFang and CNKI database, and found the randomized control trials or high quality prospective cohort studies about efficacy of Beta-blockers / diltiazem on mortality in patients with dilated cardiomyopathy. The quality of randomized control trials were assessed according to the method provided by the Cochrane Handbook. Newcastle-OttawaScale (NOS) score was evaluated in the quality of prospective cohort studies. Data were extracted and analyzed by using the Software RevMan 5.3. **Result:** In the 7 studies, 4 of them were Beta-Blockers studies and 3 were diltiazem researches. A total of 1 024 subjects, 521 of them were in the experimental group and 503 in the control group. The mean follow-up times were from 7.4 months to 36 months. Compared with placebo, Beta-blockers significantly reduced all cause mortality [random effect odds ratio (RR)=0.61, 95% confidence interval(CI):0.43 to 0.85] and diltiazem significantly reduced all cause mortality (RR=0.42, 95% CI:0.24 to 0.74). **Conclusion:** Meta-analysis suggests that Beta blockers and diltiazem can reduce all-cause mortality in patients with dilated cardiomyopathy, because they inhibit myocardial injury and ventricular arrhythmia caused by anti myocardial antibody.

**Key words** adrenergic beta-antagonists; diltiazem; anti myocardial antibody; dilated cardiomyopathy

扩张型心肌病(DCM)以左心室或双心室的扩大和收缩功能障碍为特征,是引起心力衰竭的常见原因之一。目前 DCM 的治疗主要是控制心力衰竭、治疗心律失常和预防栓塞。近 30 余年来,国内外研究证实 DCM 的发病机制与自身免疫反应,尤其是抗心肌自身抗体有关<sup>[1]</sup>。Liao 等<sup>[2-3]</sup>研究证实 DCM 患者抗 β1-肾上腺素受体抗体(简称抗 β1-受体抗体)和抗线粒体 ADP/ATP 载体抗体(简称抗 ANT 抗体)引起心肌细胞钙超载和细胞毒性损害,β受体阻滞剂和钙拮抗剂能够阻止相关抗体介导心肌损伤。Xiao 等<sup>[4]</sup>新发现 DCM 患者抗 L 型钙通道抗体(简称抗钙通道抗体)引起心肌细胞钙电流增加、动作电位时程延长和早期后除极,引发室性心动过速和患者猝死。笔者荟萃国内研究资料,抗心肌抗体(包括抗 ANT 抗体、抗 β1-受体抗体、抗钙通道抗体和抗肌球蛋白重链抗体)在 DCM 患者的血清中具有很高的检出率,特异性较高<sup>[5]</sup>。基于抗 β1-受体抗体和抗钙通道抗体在病毒性心肌炎演变为 DCM 的患者中检出率分别为 97.3% 和 98.7%<sup>[5]</sup>,推测使用 β受体阻滞剂/地尔硫卓治疗 DCM 患者能够获益。本文搜集 β受体阻滞剂/地尔硫卓治疗 DCM 的临床试验资料,旨在系统评价 2 种药对 DCM 患者病死率、再住院率等预后的影响,为 DCM 患者针对抗心肌自身抗体的治疗提供临床指导建议。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

以扩张型心肌病、Dilated cardiomyopathy、β受体阻滞剂、Adrenergic beta-antagonists、地尔硫卓、Diltiazem 为主题词,在 PubMed、Elsevier、万方、知网数据库检索截止到 2016-11-30 有关 β受体阻滞剂/地尔硫卓治疗 DCM 患者病死率评价的临床研究(RCT 或者高质量前瞻性队列研究)。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①有关 β受体阻滞剂/地尔硫卓的随机对照研究或高质量前瞻性队列研究;②所有研

究对象均为 DCM 患者;③实验组干预药物为 β受体阻滞剂或者地尔硫卓,对照组为安慰剂或空白对照,所有研究对象基础治疗不包括其他抑制交感神经活性药物或钙通道阻滞剂;④研究终点包括 2 组患者病死率或者死亡和需要心脏移植率的比较。心脏移植的适应证包括:症状进行性加重且伴有左室射血分数(LVEF)进行性下降、心脏彩超提示短时间内心脏结构变化较大或因心力衰竭需要持续反复住院等。

排除标准:①未设置对照组的观察性研究;②小样本低质量研究或回顾性研究;③无法提取结局指标的研究;④研究目的不包括病死率。

### 1.3 质量评估与数据提取

纳入的 RCT 研究文献按照 Cochrane handbook 随机对照试验质量评价的标准分为:低风险、不清楚、高风险 3 个水平,从以下 6 个方面对文献进行评价:①随机序列产生(random sequence generation);②分配方案隐藏(allocation concealment);③对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法(blinding of participant, personnel and outcome assessment);④结局数据的完整性(incomplete outcome data);⑤选择性报告研究结果(selective reporting);⑥其他偏倚来源(other bias)。

对于前瞻性队列研究采取 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)量表评分<sup>[6]</sup>,根据是否满足条件分为:0 分、1 分、2 分;从以下 8 个方面进行评价:①暴露组的代表性;②非暴露组的代表性;③暴露因素的确 定;④研究起始时结局指标的确定性;⑤暴露组/非暴露组的可比性(包括研究控制了最重要的混杂因素和研究控制了任何其他的混杂因素 2 个方面,最高得分为 2 分);⑥结局指标的评价;⑦随访时间足够长;⑧随访的完整性。

数据提取包括:①文献的作者、发表时间及随访时间、研究类型等研究特征(表 1);②研究对象的信息及心功能 NYHA 级别、LVEF 等特征;③研究

纳入总数、分组情况、干预措施以及研究终点指标等研究结果(表 2)。

#### 1.4 统计学处理

采用 Revman 5.3 统计软件进行 Meta 分析。RCT 及队列研究有关二分类变量采用风险比(RR)和 95%的可信区间(CI)进行评价,以 P 值和  $I^2$  值对各研究间的异质性进行评估,定义  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  和  $I^2 \geq 75\%$  为存在明显的异质性,采用随机效应模型分析,否则采用固定效应模型分析。

## 2 结果

### 2.1 文献搜索及纳入

在 PubMed、Elsevier、万方、知网数据库共检索到 419 篇文献,通过阅读文献题目、摘要及去除重复,以及按照纳入、排除标准剔除不符合要求的文献,最终筛选出 7 篇相关研究<sup>[7-13]</sup>(图 1)。

### 2.2 纳入研究资料特征及质量评估

纳入的 7 篇研究包含 1 024 例研究对象,其中 4 篇有关 β 受体阻滞剂,3 篇有关地尔硫卓。试验组共 521 例,对照组 503 例。平均随访时间 7.4~

36.0 个月。各个研究具体特征见表 1。RCT 研究按照 Cochrane handbook 随机对照试验质量评价标准进行评估,其中部分文献未详细描述其随机分组方法、分配隐藏及盲法情况,在质量评估时选择了不清楚或者高危(图 2)。前瞻性队列研究采取 NOS 量表评分,所纳入研究的实验组及对照组在研究对象、干预措施、主要终点明确,随访时间长、失访率低及数据完整性高,2 组基线水平一致,具有可比性,但未详细描述有关 DCM 病程、是否为家族性 DCM 以及高血压、糖尿病、血脂异常、冠心病及脑血管病等的并发症,故不清楚试验组与对照组是否具有高度可比性,所以在暴露组和非暴露组可比性方面都选择了 1 分(图 3)。总体上纳入的文献质量较高<sup>[14]</sup>。

### 2.3 Meta 分析 β 受体阻滞剂

纳入 4 篇有关 β 受体阻滞剂的研究,其中 2 篇 RCT 研究,2 篇前瞻性队列研究,共纳入 570 例患者,试验组 293 例,对照组 277 例;平均随访时间 12~36 个月。因 DCM 的发病率较低,且有关 DCM

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of references

纳入文献	研究类型	样本量 /例	干预药物	基础治疗	发表时间 随访时间	
					/年	/月
Swedberg 等 <sup>[7]</sup>	前瞻性队列研究	37	β受体阻滞剂 <sup>1)</sup>	地高辛、利尿剂	1979	36.0
Anderson 等 <sup>[8]</sup>	单中心 RCT	50	美托洛尔 50 mg bid	地高辛、利尿剂、血管扩张剂 <sup>2)</sup>	1985	19.0
Waagstein 等 <sup>[9]</sup> (MDC 试验)	多中心 RCT	383	美托洛尔 100~150 mg/d	地高辛、利尿剂、ACEI <sup>Δ</sup> 、硝酸盐类	1993	12.0
薛树仁等 <sup>[10]</sup>	前瞻性队列研究	100	美托洛尔 25~100 mg/d	地高辛、利尿剂、ACEI <sup>3)</sup>	2000	12.0
Figulla 等 <sup>[11]</sup>	前瞻性队列研究	47	地尔硫卓 60~90 mg tid	地高辛、利尿剂、血管扩张剂	1989	15.4
Figulla 等 <sup>[12]</sup> (DIDI 试验)	多中心 RCT	186	地尔硫卓 60~90 mg tid	ACEI、地高辛、利尿剂或硝酸盐类	1996	24.0
Liao <sup>[13]</sup> (ISDDC 试验)	多中心 RCT	221	地尔硫卓 30 mg bid-tid	卡托普利、地高辛、速尿、阿司匹林 <sup>4)</sup>	1998	7.4

<sup>1)</sup>阿普洛尔 25 mg bid、普洛洛尔 100 mg tid 和美托洛尔 25 mg bid,以美托洛尔为主;<sup>2)</sup>必要时抗凝药物;<sup>3)</sup>必要时抗心律失常;<sup>4)</sup>住院难治性心衰者使用多巴酚丁胺。<sup>Δ</sup>ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂。

表 2 研究对象的基线特征

Table 2 General data

纳入文献	平均年龄/岁	男性/%	试验组 /例	对照组 /例	平均 NYHA 级别	LVEF /%	主要终点 /率
Anderson 等 <sup>[8]</sup>	50	66	23	25	2.8	28	死亡
Waagstein 等 <sup>[9]</sup> (MDC 试验)	49	72	194	189	2.5	22	死亡+移植
薛树仁等 <sup>[10]</sup>	46	78	50	50	2.7	31	死亡
Figulla 等 <sup>[11]</sup>	45	87	22	25	2.7	33	死亡
Figulla 等 <sup>[12]</sup> (DIDI 试验)	52	75	92	94	2.2	34	死亡+移植
Liao <sup>[13]</sup> (ISDDC 试验)	47	76	114	107	2.9	36	死亡

的随机对照研究很少,故同时纳入 2 篇相对高质量的前瞻性队列研究共同进行分析。其中 Waagstein 等<sup>[9]</sup>的研究主要终点为死亡和需要心脏移植率;Anderson 等<sup>[8]</sup>的研究结果按照 Intention to treat 分析,试验组死亡 5 例(2 例因不能耐受美托洛尔移至对照组),对照组死亡 6 例,二者差别无统计学意义;按照 Actual treatment 分析,试验组 3 例死亡,对照组 8 例死亡,二者差别有统计学意义。本文所纳入的结果为 Actual treatment 分析结果。Meta 分析结果如下:研究之间异质性较低( $P=0.38, I^2=3\%$ ),故采用固定效应模型进行分析,试验组病死率降低,二者差异有统计学意义( $RR=0.61, 95\% CI:0.43\sim0.85$ ),见图 4。其中薛树仁等<sup>[10]</sup>的研究与其他 3 篇文献研究结果出入较大,原文献结果提及继续随访试验组 2 年及 3 年生存率提高,与对照组相比有统计学意义,但由于没有具体数值及图表,无法提取有效数据。

### 2.4 Meta 分析地尔硫卓

纳入 3 篇有关地尔硫卓的研究,其中 2 篇 RCT 研究,1 篇前瞻性队列研究,共纳入 454 例患者,试验组 228 例,对照组 226 例;平均随访时间 7.4~24.0 个月。同 β 受体阻滞剂情况相同,故将 3 篇文献共同进行分析。其中 Figulla 等<sup>[12]</sup>的主要终点为死亡和需要心脏移植率。Meta 分析结果如下:研究之间无明显异质性( $P=0.12, I^2=52\%$ ),故采用固定效应模型进行分析,试验组病死率降低,二者有统计学意义( $RR=0.42, 95\% CI:0.24\sim0.74$ ),见图 5。另外 Liao<sup>[13]</sup>的研究结果提示试验组再住院率 10.5%,对照组为 41.1%,二者有统计学意义( $P<0.01$ )。

### 3 讨论

本荟萃所纳入的研究结果一致表明,在地高辛、利尿剂、ACEI、硝酸盐类药物治疗心力衰竭的基础上,加用 β 受体阻滞剂/地尔硫卓治疗,均可进一步降低 DCM 患者全因死亡风险(-39% /

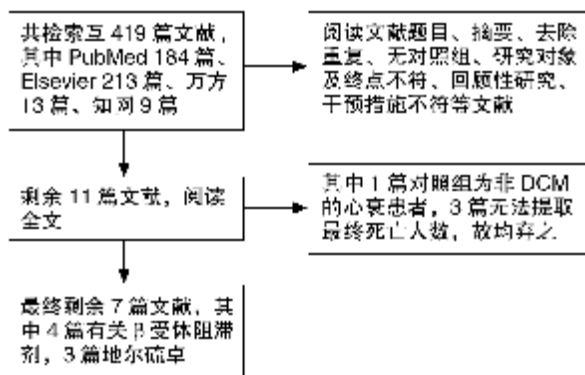


图 1 纳入文献流程图

Figure 1 Flow-process in literature option

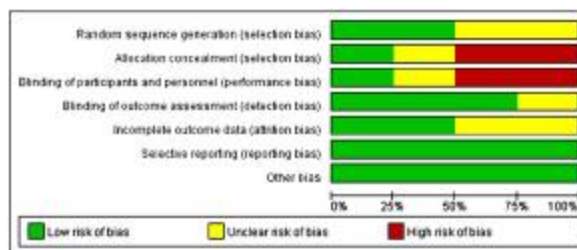


图 2 RCT 研究文献质量评估结果

Figure 2 Evaluation results of literature quality in RCT research



图 3 队列研究质量评估结果

Figure 3 Quality evaluation results in cohort study

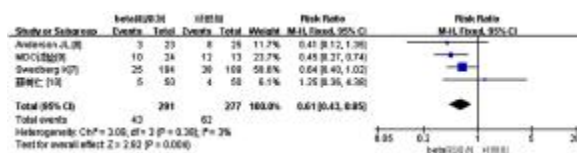


图 4 β 受体阻滞剂对 DCM 患者病死率 meta 分析结果

Figure 4 Meta analysis in effect of Beta-blockers in mortality in patients with DCM

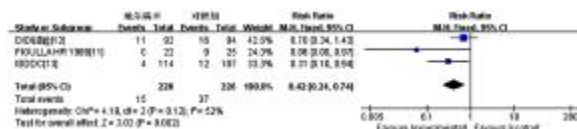


图 5 地尔硫卓对 DCM 患者病死率 meta 分析结果

Figure 5 Meta analysis in effect of diltiazem in mortality in patients with DCM

-58%)。部分研究结果还表明可显著降低再住院率、提高长期存活率以及改善症状、提高心功能、LVEF 等。β 受体阻滞剂治疗 DCM 降低病死率容易理解,但地尔硫卓治疗 DCM 降低病死率值得探讨。

笔者近期的荟萃资料显示,抗 β<sub>1</sub>-受体抗体和抗钙通道抗体在病毒性心肌炎演变为 DCM 的患者检出率分别为 97.3% 和 98.7%<sup>[5]</sup>,二者的作用机制已经阐明<sup>[3-4]</sup>。DCM 患者临床随访观察平均 32 个月,笔者发现抗钙通道抗体阳性组患者室性心动过速和猝死的发生率显著高于抗体阴性组<sup>[4]</sup>。临

床试验证实  $\beta$  受体阻滞剂/地尔硫卓均可降低 DCM 患者的全因死亡率和心力衰竭再住院率。由于早期研究不具备检测抗心肌抗体的条件, 临床试验未引入抗心肌抗体检测作为评价指标。笔者有理由推测是这些药物有效阻滞剂抗  $\beta_1$ -受体抗体/抗钙通道抗体, 带来心血管保护效应, 也可能是  $\beta$  受体阻滞剂/地尔硫卓治疗 DCM 的药理机制。在心力衰竭常规治疗的基础上, 加  $\beta$  受体阻滞剂/地尔硫卓是可行的。

综上所述, 笔者建议地尔硫卓适用于 DCM 抗钙通道抗体阳性患者较早期阶段治疗, 发挥其阻滞抗体介导心肌损害、降低心肌细胞钙超载、保护心肌、抗室性心律失常、预防猝死等作用, 降低 DCM 病死率和改善患者生活质量。根据 ISDDC 试验的研究, 推荐剂量为地尔硫卓 30 mg bid~tid 或地尔硫卓缓释片 90 mg qd。由于  $\beta$  受体阻滞剂是心力衰竭治疗的强适应证, 对于抗  $\beta_1$ -受体抗体阳性的 DCM 患者, 应当推荐在 DCM 早期应用  $\beta$  受体阻滞剂治疗, 强调逐步实现治疗最大耐受剂量或目标剂量(酒石酸美托洛尔 200 mg/d 或琥珀酸美托洛尔缓释片 190 mg/d), 发挥其阻滞抗体介导心肌损害、抑制交感神经活性、保护心肌、减慢窦性心动过速、预防猝死等作用, 降低 DCM 病死率并改善患者生活质量。然而, 本荟萃所纳入研究并未常规检测抗心肌抗体, 希望后续研究能够进一步探索, 证实二者之间的关联。

#### 参考文献

- [1] 廖玉华, 涂源淑. 器官特异性抗心肌自身抗体与扩张型心肌病 [J]. 临床心血管病杂志, 1992, 8(4):255-257.
- [2] LIAO Y H, CHENG L X, DAI S P, et al. Autoantibodies against ADP/ATP carrier from patients with dilated cardiomyopathy increase activity of voltage-dependent Ca channels in isolated cardiac myocytes[J]. Blood Pressure Suppl, 1996, 3:41-44.
- [3] LIAO Y H, CHENG L X, TU Y S, et al. Mechanism of anti- $\beta$ -adrenoceptor antibody mediated myocardial damage in dilated cardiomyopathy [J]. Tongji Med Univ, 1997, 17:5-8.
- [4] XIAO H, WANG M, DU Y, et al. Arrhythmogenic autoantibodies against calcium channel lead to sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13:264-270.
- [5] 谷晓莹, 余森, 廖玉华, 等. 抗心肌抗体对中国扩张型心肌病诊断价值的 Meta 分析 [J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(10):1030-1038.
- [6] 刘鸣. 系统评价、meta-分析设计与实施方法 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014:72-73.
- [7] SWEDBERG K, HJALMARSON A, WAAGSTEIN F, et al. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade [J]. Lancet, 1979, 313:1374-1376.
- [8] ANDERSON J L, LUTZ J R, GILBERT E M, et al. A randomized trial of low-dose beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Am J Cardiol, 1985, 55: 471-475.
- [9] WAAGSTEIN F, BRISTOW M R, SWEDBERG K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group [J]. Lancet, 1993, 342:1441-1446.
- [10] 薛树仁, 张学禹, 王敬平, 等. 美托洛尔对疗效的观察 [J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(3):200-202.
- [11] FIGULLA H R, RECHENBERG J V, WIEGAND V, et al. Beneficial effects of long-term diltiazem treatment in dilated cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 1989, 13:653-658.
- [12] FIGULLA H R, GIETZEN F, ZEYMER U, et al. Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Results of the Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy Trial[J]. Circulation, 1996, 94:346-352.
- [13] LIAO Y H. Interventional study of diltiazem in dilated cardiomyopathy: a report of multiple centre clinical trial in China. Chinese Cooperative Group of Diltiazem Intervention Trial in Dilated Cardiomyopathy[J]. Int J Cardiol, 1998, 64:25-30.
- [14] 魏晶晶, 廖玉华. 3 类降脂药调节 LDL-C 代谢的 meta 分析 [J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(9): 894-900.

(收稿日期:2016-12-12)